

## Systems for the controlled release of pilocarpine

**Patent number:** JP8509716T  
**Publication date:** 1996-10-15  
**Inventor:**  
**Applicant:**  
**Classification:**  
 - international: A61K31/415; A61K9/70; A61K47/32  
 - european: A61K9/70E; A61K31/415; C07D405/06  
**Application number:** JP19940523855T 19940425  
**Priority number(s):** DE19934313928 19930428; WO1994EP01281 19940425

**Also published as:**  
 WO9425025 (A3)  
 WO9425025 (A2)  
 US5869086 (A1)  
 FI955161 (A)  
 DE4313928 (A1)

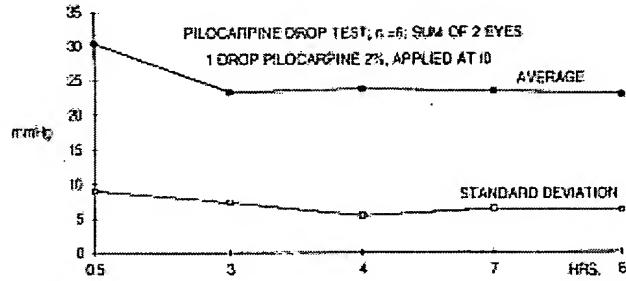
[more >>](#)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP8509716T

Abstract of corresponding document: **US5869086**

PCT No. PCT/EP94/01281 Sec. 371 Date Mar. 26, 1996 Sec. 102(e) Date Mar. 26, 1996 PCT Filed Apr. 25, 1994 PCT Pub. No. WO94/25025 PCT Pub. Date Nov. 10, 1994 A transdermal therapeutic system for the controlled active substance release to the skin having a backing layer and a pressure sensitive adhesive reservoir layer, wherein the reservoir layer comprises a polymeric material, a plasticizer, and pilocarpine base or one of the pharmaceutically acceptable salts thereof. Furthermore, the use of a capsule made of a semipermeable membrane for the controlled release of pilocarpine, the capsule comprising the pilocarpine in encapsulated form and having an aperture in the capsular material, for the treatment of glaucoma.



Data supplied from the [esp@cenet](mailto:esp@cenet) database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平8-509716

(43)公表日 平成8年(1996)10月15日

(51)Int.Cl. <sup>*</sup> A 61 K 31/415 9/70 47/32	識別記号 ABL 307 341	序内整理番号 9454-4C 7329-4C 7329-4C 7433-4C	F I A 61 K 31/415 9/70 47/32	ABL 307 341 N
--	---------------------------	--	---------------------------------------	------------------------

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全23頁)

(21)出願番号	特願平6-523855
(36) (22)出願日	平成6年(1994)4月25日
(35)翻訳文提出日	平成7年(1995)10月27日
(36)国際出願番号	PCT/EP94/01281
(37)国際公開番号	WO94/25026
(37)国際公開日	平成6年(1994)11月10日
(31)優先権主張番号	P4313928.0
(32)優先日	1993年4月28日
(33)優先権主張国	ドイツ(DE)
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, CA, CZ, FI, H U, JP, KR, NO, NZ, PL, SI, SK, US

(71)出願人	エルテーエス・ローマン・テラビージス デーメ・ゲーエムベーハー・ウント・ツェ ーオー、カーゲー ドイツ連邦共和国D-56567ノイヴィート、 イルリッヒャー シュトラーゼ55
(72)発明者	ドライバー, ロタール ドイツ連邦共和国D-56077コルベンツ、 リンクシュトラーゼ79
(72)発明者	オットー, カールハインツ ドイツ連邦共和国D-56179ファレンダー、 ベルクヴェーク45
(74)代理人	弁理士 葛和 清司 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ピロカルピンの制御放出システム

(57)【要約】

本発明は、支持層および感圧接着性貯蔵層を有する、活性物質を皮膚に制御放出する経皮治療システムに関するものであり、この経皮治療システムにおいて、貯蔵層はポリマー材料、可塑剤およびピロカルピン塩基またはその医薬として許容される塩の1種からなる。さらにまた、本発明は、縫内障を処置するためにピロカルピンを制御放出させるために、半透膜製のカプセルを使用することに関し、このカプセルはピロカルピンをカプセル中に封入されている形態で含有し、かつまたそのカプセル材料に孔を有する。

**【特許請求の範囲】**

1. 支持層および感圧接着性貯蔵層を有する、活性物質を皮膚に制御放出するための経皮治療システムであって、この貯蔵層がポリマー材料およびピロカルピン塩基またはその生理学的に許容される塩の1種からなることを特徴とする経皮治療システム。
2. 上記貯蔵層が少なくとも1種の可塑剤を含有することを特徴とする、請求項1に記載の経皮治療システム。
3. 上記支持層が活性物質に対して不透過性であることを特徴とする、請求項1または2に記載の経皮治療システム。
4. 上記システムが取り除くことができる保護層を有することを特徴とする、前記請求項1～3のいずれか1項に記載の経皮治療システム。
5. 上記ポリマー材料が、ゴム、ゴム様合成ホモポリマー、コポリマー、ブロックポリマー、ブロックコポリマー、ポリアクリル酸エステルおよびそのコポリマー、ポリウレタン、シリコーンおよびポリアクリレートからなるポリマー群から選択される基材ポリマーからなることを特徴とする、前記請求項1～4のいずれか1項に記載の経皮治療システム。
6. 上記ポリマーがスチレンおよび1,3-ジエン類をベースとするブロックコポリマー、ポリイソブチレン、シリコーン、アクリレートおよび(または)メタアクリレートをベースとするポリマーからなることを特徴とする、請求項5に記載の経皮治療システム。
7. 上記スチレンおよび1,3-ジエン類をベースとするブロックコポリマーが、線状スチレン-1イソブレンまたはスチレン-1ブタジエンブロックコポリマーであることを特徴とする、請求項6に記載の経皮治療システム。
8. 上記ポリマー材料が、自己架橋性アクリレートコポリマーからなることを特徴とする、前記請求項1～7のいずれか1項に記載の経皮治療システム。
9. 上記ポリマー材料が、非自己架橋性アクリレートコポリマーからなることを特徴とする、前記請求項1～7のいずれか1項に記載の経皮治療システム。
10. 上記ポリマー材料が、キレート化剤を含有する自己架橋性アクリレートコポリマーからなることを特徴とする、請求項8に記載の経皮治療システム。

11. 上記ポリマー材料が、キレート化剤を含有する非自己架橋性アクリレートコポリマーからなることを特徴とする、請求項9に記載の経皮治療システム。
12. ポリアクリレートの群から選択されるポリマー材料が、アクリル酸およびそのエステルの重合生成物あるいはメタアクリル酸およびそのエステルの重合生成物であることを特徴とする、前記請求項1～11のいずれか1項に記載の経皮治療システム。
13. アクリル酸のエステルが、アルコール成分として、2～4個の炭素を含有するアルコールを含有することを特徴とする、前記請求項1～12のいずれか1項に記載の経皮治療システム。
14. アクリル酸のエステルが、アルコール成分として、4～10個の炭素を含有する直鎖状または分枝鎖状のアルコールを含有することを特徴とする、前記請求項1～13のいずれか1項に記載の経皮治療システム。
15. メタアクリル酸のエステルが、アルコール成分として、アミノアルコールを含有することを特徴とする、前記請求項1～14のいずれか1項に記載の経皮治療システム。
16. ポリメタアクリレートおよびポリビニルから選択されたポリマーが、基材ポリマーに添加されていることを特徴とする、前記請求項1～15のいずれか1項に記載の経皮治療システム。
17. 上記貯蔵層が、ポリマー材料40～85重量%、可塑剤0～30重量%、およびピロカルピン塩基0.1～30重量%からなることを特徴とする、前記請求項1～16のいずれか1項に記載の経皮治療システム。
18. 上記貯蔵層が、ポリマー材料40～80重量%、可塑剤0～30重量%、およびピロカルピン塩基0.1～30重量%からなることを特徴とする、前記請求項1～17のいずれか1項に記載の経皮治療システム。
19. 請求項1～18のいずれか1項に記載の経皮治療システムの製造方法であつて、自己架橋性アクリレートコポリマーを有機溶剤中に溶解し、可塑剤およびピロカルピン塩基を添加し、コポリマーとしてポリメタアクリレートを振りまき、次いでそこに振りまかれたポリメタアクリレートが溶解した後に、この接着性溶液を、アルミニウム被覆し、かつまたシリコーン被覆した、支持層としてのボ

リ

エステルシートに適用することからなる、上記経皮治療システムの製造方法。

20. 活性物質が全身的に供給されることを特徴とする、縁内障処置用のピロカルピン含有医薬製剤。

21. ピロカルピンの副作用を回避もしくは最小限にするために、活性物質の制御放出が行われることを特徴とする、請求項20に記載のピロカルピン含有医薬製剤。

22. 活性物質が、孔を有するカプセル中に存在することを特徴とする、請求項20に記載のピロカルピン含有医薬製剤。

23. 上記医薬製剤が経皮治療システムであることを特徴とする、請求項21に記載のピロカルピン含有医薬製剤。

24. 請求項1～23のいずれか1項に記載の縁内障処置用の医薬製剤の製造方法であって、活性物質として、ピロカルピンがピロカルピン塩基の形態でまたはその医薬として許容される塩の1種の形態で、全身的に供給されることを特徴とする、上記医薬製剤の製造方法。

**【発明の詳細な説明】****ピロカルピンの制御放出システム**

本発明は、ピロカルピン [ (3S, 4R-3-エチル-4, 5-ジヒドロ-4- (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イルメチル) -2 (3H)-フラン] を皮膚に制御放出するための経皮治療システムであって、支持層および感圧接着性貯蔵層を有する経皮治療システム、このシステムの製造方法、およびピロカルピンを制御放出するために半透膜から形成されたカプセルを使用することに関する。

ピロカルピンは相違する種類のピロカルパス類 (pilocarpus) [ルタセアエ (ルタレス) ] [Rutaceae (Rutales) ]、例えばピロカルパス ジャボランティ ホルメス (Pilocarpus Jaborandi Holmes) などから採取されるアルカロイドであり、100年以上の間、眼科学で使用されている。ピロカルピン点眼剤は緑内障を患っている患者に使用されている。この点眼剤は一日数回、結膜のう中にしみ込ませなければならない。緑内障においては、眼内圧が上昇し、この結果として、未処置で放置すると、網膜および眼神経の損傷が生じる恐れがある。ピロカルピンは眼に施用されると、瞳孔の収縮を生じさせ、眼内の房水の流出を促進し、これにより眼内圧が低下される。一回の施用は4~6時間持続するから、眼内圧を一日中、低下させるためには一日数回の施用が必要である。この理由で、夜のうちにしみ込まれた投与薬剤の沈着によって、かつまた眼内圧は一日のうちのこの時機に生理学的に上昇することから、眼内圧の制御できない上昇が、特に早朝に生じる。

この施用のもう一つの欠点は、主として緑内障を患っている老齢の患者では、涙のしみ込みが困難であることが見出されていること、かつまた反復するしみ込ませ施用によって、患者が一日数回煩わしい思いをし、彼等の病気から彼等自身を解放することができず、その結果として精神的に圧迫されることが見出されていることがある。さらにまた、ピロカルピン点眼剤は、その施用の直後に、視覚障害を伴い焦点合わせを困難にする。

この問題は、米国特許第4, 144, 317号に記載のコンタクトレンズに類似しており、ピロカルピンを含有しているシステムの開発を導いた。オクサート

(O c u s e r t) の登録商品名で知られているこのシステムは 7 日間、結膜囊に装着された。このシステムは要件の全部を満たしたが、オクサート（登録商品名）は結膜内に取り残され、取り除きが困難であった場合があった。これにより、この医薬品は市場から回収しなければならなかった。

従って、眼にピロカルピンを直接施用することなく、眼内圧を低下させる医薬品が求められている。

従って、本発明の目的は、眼内圧を低下させると同時に、副作用を抑制することができる、ピロカルピンを全身的に放出する医薬品を提供することにある。

上記目的が請求の範囲 1 に記載の経皮治療システムによって、およびまた請求の範囲 20 に記載の半透膜カプセルによって達成された。付属請求項は本発明の特に好適な態様に関するものであり、当該経皮治療システムの製造方法に関するものである。

本発明は、経皮治療システムに関するものであり、このシステムは支持層および活性物質を皮膚に制御放出するための感圧接着性貯蔵層を有する。このシステムの特徴は、貯蔵層がポリマー材料、可塑剤およびピロカルピン塩基またはその医薬として許容される塩の 1 種からなることにある。

さらにまた、本発明は緑内障の治療に、ピロカルピンを制御放出するための半透膜から形成されたカプセルを使用することに関し、このカプセルは、カプセル封入形態でピロカルピンを含有しており、このカプセル材料が孔を有するものである。

当該医薬を局所的に施用するのではなく、すなわち点眼剤または軟膏により施用するのではなく、全身的に投与された場合に、このような場合があったとしても、格別に高いピロカルピン投与量が眼内圧の低下に適していることから、この解決は極めて驚くべきことである。心臓に対する作用を有することから、高用量のピロカルピンは患者の生命および健康にとって有害である。

一例として、1991年11月28日付けの専門書ジャーマン フェテラルボード オブ ヘルス (German Federal Board of Health) には、ピロカルピンに関して、

「ピロカルピンを全身的に施用した場合には、20mg以下の投与量（成人单

次最高投与量) すでに危険が生じる。」

ことが報告されている(同書2頁参照)。認められている薬理学学術書では、さらに際立って、

「ピロカルピン。ピロカルパス ペナチホリウス (*Pilocarpus pennatifolius*) の葉 [ホリア ジャボランディ (*Folia Jaborandi*) ] からの、このアルカロイドは神経節後の、副交感神経アセチルコリンレセプターを特別に刺激する。原則的に、カルバコール (carbachol) として作用する; しかしながら、心臓機能に対する有害な作用は格別である。従って、ピロカルピンの一般的施用は問題外である; 眼に対する局所施用のみが推奨できる。

旨、記載されている [Kuschinsky, G., Lüllmann, H., Peters, T., Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 9版 (Georg Thieme出版社), Stuttgart (New York, 1981, 54頁)]。

活性物質を制御された状態で放出する施用形態が当業者に公知であったにもかかわらず、ピロカルピンが生じる特別の副作用を伴うことなく、ピロカルピンを全身的に投与することによっては、眼内圧を低下させることはできないという定説が、緑内障の処置にピロカルピンを全身投与することに係る臨床試験の成功例を報告する刊行物かない理由である。このような製剤による医薬有効化合物の投与は、経口、経皮またはその他の非経口投与により行うことができる。これらの製剤では、ピロカルピンは、そのまで、または医薬上で許容される酸付加塩の形態で、例えば塩酸塩として、あるいはその他の医薬上で許容される酸の塩、好ましくは硝酸塩として、存在させることができる。

さらにまた、これらの製剤は一般に、助剤、例えば担体、自由流動化剤、溶剤および油類を含有し、これらの助剤の種類および量は投与形態に応じて変わる。一般に、活性物質の含有量は、遊離ピロカルピン塩基として計算して、0.1~5.0重量%、好ましくは2~1.5重量%に相当する。

本発明の範囲内の経口投与に適する製剤の幾つかについて以下で説明する。

製剤の一つにおいて、医薬活性物質は、例えばセルロースアセテートなどの半透膜中に封入する。このカプセル材料には、穿孔器またはレーザーにより極小の孔を開ける。処置された患者の身体内で、水がこのカプセル材料全体に吸収され

る。医薬活性物質は、この極小の孔を通して、浸透圧によって望ましい漸進的な、一定の制御された状態で押出される。このようなシステムは、例えば米国特許第3,760,805号および同第3,987,790号に開示されている。これらのシステムにおいて、医薬活性物質は固形形態でまたはイオン交換樹脂に吸着させた形態で、存在させることができる。

経口投与に適するもう1種のシステムは、SheethおよびLeesonにより米国特許第4,137,300号に開示されている。この特許には、ワックスマトリックスを含む製剤が記載されている。

本発明の活性物質は、都合が良く、適當な様相で、適當な製剤により投与される。固形の活性物質は、溶液としてまたは懸濁液として投与することができる。

溶液または懸濁液の媒質は、水性または有機性であることができる。ピロカルピン用の適當な溶液または懸濁液媒質は、例えば水、シリコーン液または鉱物油である。

前記製剤による化合物の投与を容易にするために、このシステムに自由流動化剤を添加することができる。経口投与に適する自由流動化剤の例には、ポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび糖が含まれる。

緑内障を処置するために、ピロカルピンを制御全身投与する最適の態様は、経皮治療システム(PTS)である。理論的には、皮膚を通るピロカルピンの透過は良好であるべきであり、ピロカルピンを経皮経路で投与できる可能性を示す特許が多く存在する。しかしながら、これらの特許の教示は、緑内障をピロカルピン含有PTSにより処置できる方法について示唆するものではなく、また市場で利用できるようなピロカルピン-PTSは、これまで存在しない。

例えば、PTSは、支持層、活性物質を含有する感圧接着性貯蔵層および取り除くことができる保護層からなることができる。好ましくは、この支持層は活性物質に対して不透過性である。

活性物質に対して不透過性である支持層は、屈曲性または非屈曲性であることができる。

支持層の製造に適する物質には、ポリマーフィルムまたはポリマーホイル、例えばアルミニウムホイルが含まれ、これは単独で、またはポリマー物質のコ-

ティングを有していてもよい。

それらの物理的性質によって、貯蔵層の成分に対して不透過性であるかぎり、織物布地もまた使用できる。好適態様に従う場合に、この支持層はアルミニウム被覆シート複合体である。

貯蔵層は、ポリマー材料および活性物質からなり、このポリマー材料は当該システムの接着を確実にするものである。このポリマー材料はポリマー基材および任意に、慣用の接着剤からなる。ポリマー基材の選択は、ピロカルピンの化学的性質および物理的性質に依存する。このようなポリマーの例には、ゴム、ゴム様合成ホモポリマー、コポリマー、ブロックポリマー、ブロックコポリマー、ポリアクリル酸エステルおよびそのコポリマー、ポリウレタン類、シリコーン類、およびまたポリアクリレート類が含まれる。原則として、感圧接着剤の製造に使用でき、生理学的に許容される、全てのポリマーを使用することができる。特に好適なポリマー材料は、スチレンおよび1,3-ジエン類をベースとするブロックコポリマー、ポリイソブチレン類、シリコーン類、アクリレートおよび（または）メタアクリレートをベースとするポリマーである。

スチレンおよび1,3-ジエン類をベースとするブロックコポリマーの中で、線状スチレン-イソブレンまたはスチレン-ブタジエン-ブロックコポリマーが特に使用される。

アクリレートをベースとする好適ポリマーは、2-エチルヘキシルアクリレート、ビニルアセテート、およびアクリル酸の自己架橋性アクリレートコポリマーまたはキレートエステルを含有するか、または含有していない非自己架橋性アクリレートコポリマーを包含する。

本発明の好適態様に従い、ポリアクリレート群から選択されるポリマー材料は、アクリル酸およびそのエステル、またはメタアクリレートおよびそのエステルの重合生成物である。好ましくは、このアクリル酸のエステルは、アルコール成分として、炭素2~4個を有するアルコール類を含有する。好適態様に従う場合に、このアクリル酸のエステルは、アルコール成分として、炭素4~10個を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコール類を含有する。さらにまた、メタアクリル酸のエステルは、アルコール成分として、アミノアルコールを含有する。

基材ポリマーに添加するのに適するポリマーは、ポリメタアクリレートおよびポリビニル類である。

好適メタアクリレートには、ジメチルアミノエチルメタアクリレートおよび中性メタアクリル酸エステルを基材とするコポリマーが包含される。

ポリビニル類としては、ポリビニルピロリドンおよびポリビニルアルコールを使用すると好ましい。

可塑剤の選択はポリマーに依存する。特に好適な可塑剤は、高級アルコール類、例えばドデカノール、ウンデカノール、オクタノール、オレイルアルコールおよび2-オクチルドデカノール、並びにカルボン酸のエステル（例えば、イソブロピルミリステートまたはイソプロピルパルミテートであり、このエステルにおいて、アルコール成分はまた、ポリエトキシル化アルコール；ジカルボン酸のジエステル、例えばジーノーブチルアジペート、並びにトリグリセライド類、特にココナッツ油のカプリル酸／カプリン酸の中程度の鎖長さを有するトリグリセライドであることができる）である。適当な可塑剤の追加の例には、多価アルコール類、例えばグリセロールおよび1,2-プロパンジオールなどが包含され、これらはポリエチレングリコールによりエーテル化されていてもよい。

適当な透過増強剤には、生理学的に許容されるカルボン酸の全部が包含される。特に適当な透過増強剤は、オクタノン酸、ローバルニン（leavulinic）酸、ウンデセン酸、オレイン酸、並びにステアリン酸およびそれらの異性体である。

好ましい接着剤の種類は、使用されるポリマーに依存する。それらの機能に従い、接着剤は、例えば増粘剤、安定剤、担体および充填剤に分類することができる。適当な生理学的に許容される物質は当業者にとって公知である。

本発明の貯蔵層の自己粘着性は、皮膚に永続的に接触するのに充分な強度を有する。

貯蔵層と接触しており、使用前に取り除かれる、取り除くことができる保護層は、例えばこれらがシリコーン被覆などによって取り除くことができるようになされているかぎり、支持層の製造に使用される材料と同一の材料からなる。他の取り除くことができる保護層には、例えばポリテトラフルオロエチレン、処理紙、

セロファン、ポリビニルクロライドなどがある。本発明による積層体を保護層の適用前に、治療目的に相応する大きさに切断する場合には（貼布剤の場合）、この適用する保護層形成体は、この貼布剤から容易に取り除くことができるよう、突出した縁部を有することができる。

本発明の態様に従う場合に、貯蔵層はポリマー材料40～85重量%、可塑剤0～30重量%、およびピロカルピン塩基またはその医薬として許容される塩の1種0.1～30重量%からなる。好ましくは、この貯蔵層はポリマー材料40～80重量%、可塑剤0～30重量%、およびピロカルピン塩基0.1～30重量%からなる。

本発明の経皮治療システムの製造方法は、自己架橋性アクリレートコポリマーを有機溶剤の混合物中に溶解し、可塑剤およびピロカルピン塩基を添加し、コポリマーとしてポリメタアクリレートを振りまき、次いで振りまかれたポリメタアクリレートが溶解した後に、この接着性溶液をアルミニウム被覆し、かつまたシリコーン被覆したポリエステルシート上に施すことからなる。

本発明による経皮治療システムは、活性物質を、必要に応じて溶液中で、感圧接着性貯蔵層の成分と一緒に均一に混合し、次いで当該活性物質に対して不透過性である支持層上に展延し、次いで必要に応じて、溶剤（1種または2種以上）を除去することによって製造される。引き続いて、接着性層に適当な保護層を付ける。

原則的に、この逆の構造も可能である。すなわち、接着性溶液を保護層の上に展延することもでき、この場合には、溶剤を除去し、次いで支持層を適用する。本発明を以下の例により説明する：

#### 例1

イソプロピルミリストート0.351kgおよびピロカルピン塩基0.468kgを、感圧接着性の42.3%自己架橋性溶液7.47kg（これは、酢酸エチル、ヘプタン、エタノールおよびメタノールの混合物中に溶解した2-エチルヘキシリーアクリレート、ビニルアセテート、およびアクリル酸を基材とするアクリレートコポリマーである）中に攪拌しながら添加する。引き続いて、この混合物上にジメチルアミノエチルメタアクリレートおよび中性メタアクリル酸

エステルを基材とするコポリマー 0.702 kg を振りまく。固体物が完全に溶解するまで、室温で攪拌を継続する。蒸発による損失を補う。得られた 52.0 % (重量/重量) 活性物質含有接着性溶液 8.991 kg を、アルミニウム被覆しつたシリコーン被覆したポリエステルシート上に、350 μm コーティングナイフにより展延する。乾燥により溶剤を除去した後に、この接着性溶液を 15 μm 厚さのポリエステルシートで被覆する。25 cm<sup>2</sup> の面積で、適当な切断用具により切り取り、分離する。本例および別の例の両方に關わる放出様相を表に示す；この表には生理食塩溶液中への制御放出、およびまた切り取ったげつ歯動物皮膚を通過する制御放出の両方が示されている。

追加の例はいずれも、例 1 の方法に従い行う。常時、液体成分を先ず混合し、次いでジメチルアミノエチルメタアクリレートおよび中性メタアクリル酸エステルをベースとするメタアクリレートコポリマーを添加する。下記の表には、乾燥後の成分組成が示されている。略語は下記の意味を有する：

中性 PA : 2-エチルヘキシルアクリレート、ビニルアセテート、およびアクリル酸のアクリレートコポリマー、A. V. < 1。

酸性アクリレート : 2-エチルヘキシルアクリレート、ビニルアセテート、およびアクリル酸のアクリレートコポリマー、A. V. ≈

40。

PMA : ジメチルアミノエチルメタアクリレートおよび中性メタアクリル酸エステルを基材とする塩基性を有するコポリマー。

I PM : イソプロピルミリストート。

イン ピトロ放出は振盪水浴中で、37°Cにおいて測定した。受容メジウムは生理食塩溶液 100 ml であり、これは 2 時間後、4 時間後および 8 時間後に完全に取り替えた。濃度は 2、4、8 および 24 時間後に、HPLC により測定した。マウスの皮膚を通過する浸透はフランツ (Franz) 拡散セルを用いて測定した。

ピカルビン- TTS (例 1) の臨床効果を試験するために、TTS の第一臨床試験を、6 人の健康な被験者において 2% 点眼剤に対して比較して行った。一

方で、すでに緑内障に被患している場合における治療効果に係わるデータおよびピロカルピンの経皮施用に係わるデータはなく、他方で、眼内圧は健康な人でさえもピロカルピンにより低下させることができることは公知であることから、この試験は健康な人で行った。

経皮施用されたピロカルピンの治療効果が未知であることから、緑内障に被患している患者に対する施用は先ず問題外であった。健康な眼におけるピロカルピンによる眼内圧の低下作用は、緑内障患者の眼におけるよりも格別に小さいことから、被験者はTTSでのみ処置したばかりでなく、また点眼剤によっても処置して、両方の投与を直接に比較した。眼中におけるピロカルピンの残留物が眼内圧の低下を生じさせる可能性を排除するために、点眼剤の施用とTTSの施用との間に1週間の間隔をおいた。

表1：相違するピロカルピンTTSからのピロカルピン放出

例	ピロカルピン塩基	PA	PMA	可塑剤	放出ピロカルピン [mg/25cm <sup>2</sup> × 24時間]	浸透ピロカルピン [mg/cm <sup>2</sup> × 24時間]
1	10%	中性PA 67.50%	15%	7.5% IPM	28 mg	1.1 mg
2	10%	中性PA 67.50%	15%	7.5% オレイルアルコール	20 mg	0.7 mg
3	10%	中性PA 67.50%	15%	7.5% 1-ドテカノール	13 mg	0.9 mg
4	10%	酸性PA 62.50%	20%	7.5% IPM	23 mg	0.7 mg
5	10%	酸性PA 62.50%	20%	7.5% オレイルアルコール	25 mg	1.1 mg

眼内施用後および経皮施用後のピロカルピンの作用を、図1および2に示す。

図1および2のグラフは、経過時間に対する被験者  $n = 6$  で測定された平均値を示している。TTSの場合における眼内圧低下は、全身作用により行われるから、左目と右目との間の差異はなく、両方の眼の合計を考慮した。

点眼剤の効果とTTSの効果とを直接に比較するために、点眼剤に関しても、この評価方法を選択した。眼内圧の測定は、8時間にわたるピロカルピンTTSの装着期間中およびピロカルピン点眼剤のしみ込み後の8時間までの間、自動的に、コンタクトを使用せずに行った。試験はコンピュータートモメーター(CT 20 D, by Topcon)を使用して、眼科医により行った。

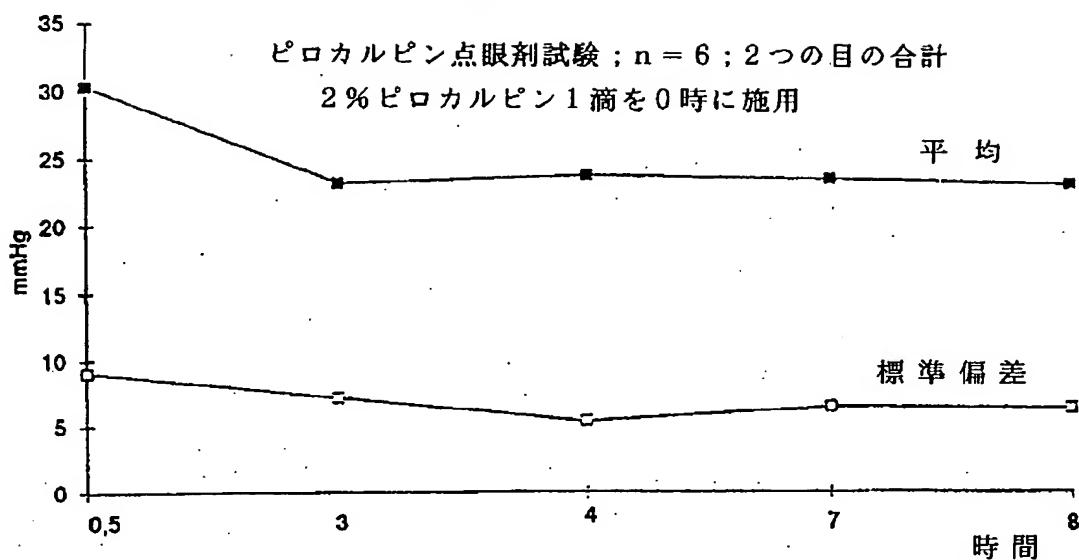
健康な人の眼に、両方の投与剤型を施用すると、僅かな眼内圧の変化が生じることが判る(両眼の眼内圧の変化の合計は、それぞれ5 mmHgおよび6 mmHg)。

である)。しかしながら、両投与剤型の効果は同程度であることが判る。TTS施用中のピロカルピン特異副作用が見られなかったことから、この事実は最も最近の知見からも予想することはできず、驚くべきことである。

TTSによる眼内圧の低下は点眼剤の場合と同程度であるが、この低下の発現は格別に遅いことは注目されることである。経皮経路による投与後の血漿レベルは、ある時間、いわゆる「遅滞時間」(lag time)の後まで増加されないことから、この現象はTTSの正常な機能モードにより説明することができる。図1および2に示されている結果は、通常の教義に反して、ピロカルピンの投与が制御された状態で行われるならば、全身的に投与されたピロカルピンにより、ピロカルピンの副作用を受けることなく、眼内圧を低下させることができることを証明している。

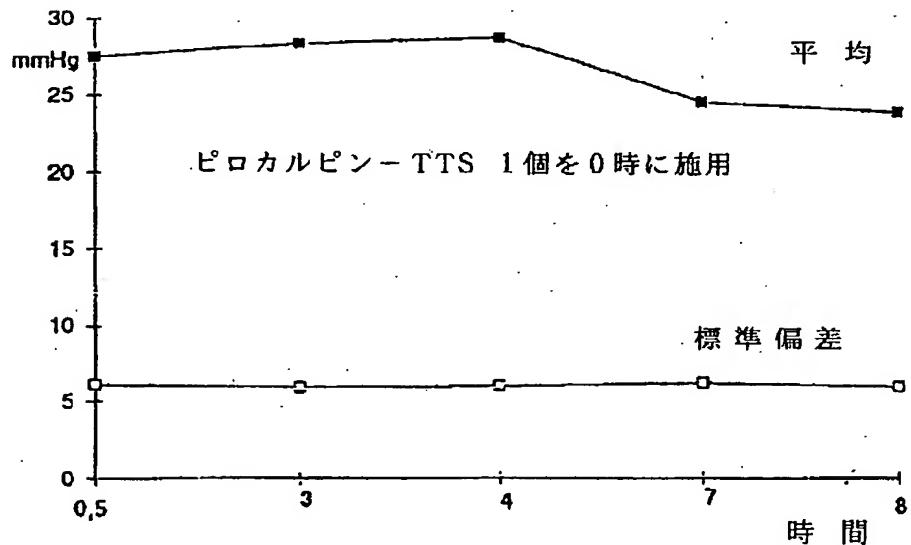
【図1】

図 1



【図2】

図 2

ピロカルピン - TTS ;  $n = 6$  ; 2つの目の合計

【手続補正書】特許法第184条の8

【提出日】1995年7月12日

【補正内容】

請求の範囲

- 活性物質を眼に直接施用せずに、活性物質を皮膚に対して全身的に放出することにより制御された状態で、眼内圧を低下させるための経皮治療システムであって、活性物質不透過性の支持層および感圧接着性貯蔵層、並びに取り除くことができる保護層を有しており、この貯蔵層かポリマー材料およびピロカルピン塩基またはその医薬として許容される塩の1種及び少なくとも一種の軟化剤を含有することを特徴とする、上記経皮治療システム。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Appl. No.  
PCT/EP 94/01281

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 5 A61K31/415 A61K9/70 A61K9/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 5 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>EP,A,0 219 207 (BAUSCH &amp; LOMB INCORPORATED) 22 April 1987</p> <p>see claims 1,2,4,9.      see page 4, line 5 - line 10      see page 5, line 4 - line 15      see page 5, line 19 - line 34      see page 6, line 4 - line 6      see page 6, line 22 - line 23      see page 9, line 1 - line 19      see page 11, line 3 - line 17      see page 11, line 23 - line 29      see examples 4,6-7</p> <p>-/-</p>	1,5,6,8, 9,12-18, 20,21, 23,24
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>'E' earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>'D' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>'Z' document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
19 January 1995	03.02.95	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 3000, Postfach 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3040, Telex 21 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Scarponti, U	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.  
PCT/EP 94/01281

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<b>GB,A,2 163 347 (STATE OF ISRAEL INSTITUTE FOR BIOLOGICAL RESEARCH (ISRAEL)) 26 February 1986</b> see claims 1,3,5-9,11-13 see page 1, line 8 - line 16 siehe Seite 1, Tabelle I see page 2, line 10 - line 18 see page 2, line 25 - line 32 see page 3, line 29 - line 44 ——	1,3,4, 20,21, 23,24
X	<b>WO,A,93 00058 (NOVEN PHARMACEUTICALS INC. (USA)) 7 January 1993</b> see claims 1-5,15-19,25,49,53-60,79 see claims 103-105 see page 17, line 27 - line 32 see page 18, line 4 - line 22 see page 19, line 31 - line 36 see page 24, line 28 - line 36 see page 25, line 22 - line 27 see page 27, line 28 - line 35 see page 28, line 12 - line 24 see page 29, line 23 - line 33 see examples 21-23 see figures 1,10 ——	1-5, 12-20, 23,24
X	<b>WO,A,91 01130 (ALZA CORPORATION (USA)) 7 February 1991</b> see claims 1,8,16,23,34,38,48 see page 11, line 4 - line 7 ——	20-22,24

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/EP94/01281

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
  
  
  
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
  
  
  
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

SEE ANNEX.../...

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
  
  
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP94/01281

NON-UNITY OF INVENTION

1. Claims: 1-19, 23, and in part claims 20-21 and 24: pilocarpine-containing medicament for systemic treatment of glaucoma; a transdermal therapeutic system for controlled pilocarpine release to the skin;
2. Claims: 22 and in part claims 20-21 and 24. A pilocarpine-containing medicament where the active ingredient is contained in a capsule having an opening.

It is known to use pilocarpine in the form of eye drops or as an ocular system to reduce inner eye pressure. Use in these forms has certain disadvantages.

The aim to be solved is to prepare a medicament to deliver pilocarpine to reduce inner eye pressure, without directly using pilocarpine in the eye.

The solution proposed in the present application is to prepare a medicament for systemic administration of pilocarpine.

EP-A-0219207 discloses the disadvantages of an ocular system for controlled release of pilocarpine as an active ingredient. A therapeutic system for controlled topical, systemic or transdermal release of active ingredient to the skin is disclosed (see p.11, lines 23-30, Claims 1 and 2), which can contain pilocarpine as a medicament (see claim 4).

GB-A-2163347 discloses a composition for transdermal application with controlled release of the active ingredient for treating peripheral cholinergic diseases, e.g. glaucoma (see p.1, table 1), which can contain pilocarpine (see claim 4).

The concept of preparing a medicament for systemic administration of pilocarpine has already been described and cannot therefore serve as a single general inventive concept, within the meaning of PCT Rule 13, representing the technical relationship among the claimed inventions.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP94/01281

The claimed inventions represent two alternative solutions each characterized by their own special technical features. In the present invention, there is no further technical feature that defines a technical relationship between the two inventions as "a special technical feature". The requirement of unity of invention according to PCT claim 13.1 is therefore not met.

The individual inventions are identified as the various items named in the communication according to Article 17.3(a).

A search for these two inventions would be linked with considerable search expense.

Only the first subject of invention mentioned above has been searched.

1. Pilocarpine-containing medicament for systemic treatment of glaucoma; a transdermal therapeutic system for controlled pilocarpine release to the skin (Claims 1-19, 23, and in part claims 20-21 and 24);
2. A pilocarpine-containing medicament where the active ingredient is contained in a capsule having an opening (Claim 22, and in part claims 20-21 and 24).

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l. Appl. No.  
PCT/EP 94/01281

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0219207	22-04-87	CA-A-	1295941	18-02-92
		DE-A-	3685869	06-08-92
		JP-A-	62103028	13-05-87
GB-A-2163347	26-02-86	CA-A-	1260829	26-09-89
		CH-A-	667393	14-10-88
		DE-A, C	3528979	27-02-86
		DK-B-	168585	02-05-94
		FR-A, B	2569112	21-02-86
		JP-A-	61186317	20-08-86
		NO-C-	173486	22-12-93
		SE-B-	462895	17-09-90
		SE-A-	8501664	15-02-86
		US-A-	4788063	29-11-88
WO-A-9300058	07-01-93	AU-A-	2268992	25-01-93
		BR-A-	9206208	22-11-94
		CA-A-	2110914	07-01-93
		EP-A-	0591432	13-04-94
		JP-T-	6510279	17-11-94
		NO-A-	934523	10-02-94
WO-A-9101130	07-02-91	US-A-	5021053	04-06-91
		AU-B-	633340	28-01-93
		AU-A-	6047690	22-02-91
		CA-A-	2020955	15-01-91
		DE-D-	69008727	09-06-94
		DE-T-	69008727	18-08-94
		EP-A-	0482075	29-04-92
		ES-T-	2052263	01-07-94
		GR-B-	1000650	11-09-92
		JP-T-	5502215	22-04-93
		US-A-	5053032	01-10-91

---

フロントページの続き

(72)発明者 ヒレ, トーマス  
ドイツ連邦共和国D-56564ノイヴィート、  
レックシュトラーセ17